

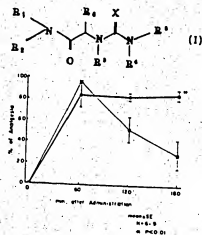


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07C 335/14, 335/16, 335/18 C07C 335/20, 335/22 C07D 233/32, 233/42, 239/36 C07D 239/40, 243/04, 295/18 C07D 403/06, A61K 31/17 A61K 31/415, 31/505, 31/55		A1	(11) 国際公開番号 WO 93/03011
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00993 (22) 国際出願日 1992年8月11日(04. 08. 92) (30) 優先権データ 特願平3/223280 1991年8月8日(08. 08. 01) JP 特願平3/309952 1991年10月29日(29. 10. 91) JP (71) 出願人(米国の除外を除く指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国の除外を除く) 竹内 誠(TAKEUCHI, Makoto)(JP/JP) 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町松崎台七丁目9番14号 Ibaraki, (JP) 高山和久(TAKAYAMA, Kazuhisa)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-203 Ibaraki, (JP) 恩田健一(ONDA, Kenichi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-407 Ibaraki, (JP) 本家弘之(MOTEGI, Hiroyuki)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市東町13 キューパレスB-305 Ibaraki, (JP) 磯村人州男(ISOMURA, Yasuo)(JP/JP) 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町東崎台三丁目4番8号 Ibaraki, (JP)		(43) 国際公開日 1993年2月18日(18. 02. 1993)	(74) 代理人 弁護士 長井省三, 外(NAQAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)
		(81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BB, BE(欧州特許), BF(OAPI特許), BG, BJ(OAPI特許), BR, CA, CF(OAPI特許), CG(OAPI特許), CH(欧州特許), CI, CI(OAPI特許), CM(OAPI特許), CS, DE(欧州特許), DE, DK(欧州特許), DK, ES(欧州特許), ES, FI, FR(欧州特許), GA(OAPI特許), GB(欧州特許), GB, GN(OAPI特許), GR(欧州特許), HU, IE(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LK, LU(欧州特許), LU, MC(OAPI特許), MO, NL(OAPI特許), MN, MR(OAPI特許), MW, NL(欧州特許), NL, NO, PL, RO, RU, SD, SE(欧州特許), SE, SN(OAPI特許), TD(OAPI特許), TG(OAPI特許), US	
		添付公開書類 国際調査報告書 補正書 説明書	

(54) Title : UREA DERIVATIVE

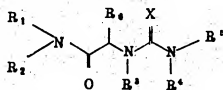
(54) 発明の名称 ウレア誘導体



(57) Abstract

A novel urea derivative represented by general formula (I) or a salt thereof, having a K-receptor activator activity and being useful as a centrally acting analgesic.

下配一般式 (I) で示される新規ウレア誘導体又はその塩。



ε-セプター賦活性を有し、中枢性鎮痛剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTIに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB パルバードス  
BE ベルギー  
BF ブルキナファソ  
BG ブルガリア  
BJ バンタン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CS チェコスロヴァキア  
CZ チェッコ共和国  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
ES スペイン

FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB イギリス  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル  
ML マリ  
MN モンゴル

MR モリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SK スロヴァキア共和国  
SN セネガル  
SU ソビエト連邦  
TD チャド  
TG トーゴ  
UA ウクライナ  
US 米国

明 細 書  
ウ レ ア 誘 導 体

技術分野

本発明は、鎮痛作用等を有する医薬として有用なウレア誘導体又はその塩に関する。

5

背景技術

臨床に於ける疼痛治療では、鎮痛薬は弱作用薬から段階的に使用され、最終的には強作用薬であるモルヒネが用いられる。モルヒネが依存性を形成することはよく知られている。

- 10 近年、オピオイドレセプターのサブタイプの研究の進展により $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ 、 $\sigma$ 等の多数のサブタイプが知られるようになった。モルヒネ等の強作用薬の作用は、 $\mu$ （ミュー）-レセプターを賦活化させて鎮痛作用を発現するが、このレセプターアゴニストは依存性を示すことが難点である。 $\kappa$ （カッパー）-レセプターを選択的に賦活
- 15 化させる薬剤は依存性の無い、中枢性鎮痛剤として期待されている。

従来、 $\kappa$ -レセプターアゴニストとしては例えばヨーロッパ特許第 261,842 号には、2-アミノエチルアミン誘導体が記載されている。

- 20 当該公報の広範な化合物の一般的記載の中には、ある種のウレア化合物を開示しているが、当該ウレア化合物については具体的な開示は何らなされていない。

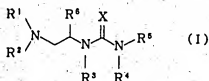
発明の開示

- 25 そこで本発明者らは、鋭意研究を行った結果モルヒネに匹敵する強力な鎮痛活性を示し、しかも依存性が無く且つ毒性の低い選択的 $\kappa$ -レセプターアゴニストとして臨床目的を達成し得るものであると知見して本発明を完成するに至った。

本発明化合物は、上記公知化合物と化学構造上明確に区別される

ものであり、モルヒネ等の強作用薬に認められる依存性がなく、低毒性である。また、良好な経口吸収を示すとともに持続性に優れたκ-レセプターアゴニスト活性を有する新規化合物である。

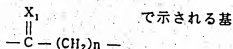
即ち、本発明は、一般式 (I) で示される新規ウレア誘導体又はその塩に関する。



(式中の基は以下の基を意味する。)

10  $\text{R}^1, \text{R}^2$  : 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級アルキニル基, シクロアルキル基, 又は  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  は一体となり窒素原子と共に環を形成しうる基。

15  $\text{R}^3, \text{R}^4$  : 水素原子, 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級アルキニル基, シクロアルキル基, 又は,  $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  は一体となって低級アルキレン基, 低級アルケニレン基, 又は式



(式中,  $\text{X}_1$  は酸素原子又は硫黄原子を,  $n$  は 1 乃至 5 の整数を意味する。)

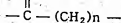
20  $\text{R}^5$  : 置換されていてもよい炭素環式基又は, 置換されていてもよいベンゼン環と縮合している酸素原子及び/又は硫黄原子を 1 乃至 2 個含有する複素環基

$\text{R}^6$  : 置換されていてもよいフェニル基

$\text{X}$  : 酸素原子又は硫黄原子

25 但し,  $\text{X}$  が酸素原子のとき,  $\text{R}^3, \text{R}^4$  は一体となって置換基を有していてもよい低級アルキレン基, 低級アルケニレン基又は

式  $\begin{array}{c} \text{X}_1 \\ || \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_n- \end{array}$  で示される基を意味する。以下同様)



## 図面の簡単な説明

第1図は、酢酸ライジング法における本発明化合物（実施例21の化合物）と比較化合物（EP261, 842実施例1の化合物）の鎮痛効果の持続を比較した図である。

本発明化合物：=○=                      比較化合物：—□—  
(20 mg/kg)                                      (1 mg/kg)

本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。

本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル（アミル）基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられる。

「低級アルケニル基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル基、1-プロベニル基、イソプロベニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロベニル基、2-メチルアリル基、1-メチル-1-プロベニル基、1-メチルアリル基、1, 1-ジメチルビニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-

- ベンテニル基, 4-ベンテニル基, 3-メチル-1-ブテニル基, 3-メチル-2-ブテニル基, 3-メチル-3-ブテニル基, 2-メチル-1-ブテニル基, 2-メチル-2-ブテニル基, 2-メチル-3-ブテニル基, 1-メチル-1-ブテニル基, 1-メチル-2-ブテニル基, 1-メチル-3-ブテニル基, 1, 1-ジメチル
- 5 アリル基, 1, 2-ジメチル-1-プロベニル基, 1, 2-ジメチル-2-プロベニル基, 1-エチル-1-プロベニル基, 1-エチル-2-プロベニル基, 1-ヘキセニル基, 2-ヘキセニル基, 3-ヘキセニル基, 4-ヘキセニル基, 5-ヘキセニル基, 1, 1-ジメチル-1-ブテニル基, 1, 1-ジメチル-2-ブテニル基,
- 10 1, 1-ジメチル-3-ブテニル基, 3, 3-ジメチル-1-ブテニル基, 1-メチル-1-ベンテニル基, 1-メチル-2-ベンテニル基, 1-メチル-3-ベンテニル基, 1-メチル-1-ベンテニル基, 4-メチル-1-ベンテニル基, 4-メチル-2-ベンテニル基, 4-メチル-3-ベンテニル基等が, 好ましくは, ビニル
- 15 基, アリル基, 1-プロベニル基, 1-ブテニル基等が挙げられる。

- 「低級アルキニル基」は, 炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基であって, エチニル基, 1-プロビニル基, 2-プロビニル基, 1-ブチニル基, 2-ブチニル基, 3-ブチニル基, 1-メチル-2-プロビニル基, 1-ペンチニル基, 2-ペンチニル基,
- 20 3-ペンチニル基, 4-ペンチニル基, 3-メチル-1-ブチニル基, 2-メチル-3-ブチニル基, 1-メチル-2-ブチニル基, 1-メチル-3-ブチニル基, 1, 1-ジメチル-2-プロビニル基, 1-ヘキシニル基, 2-ヘキシニル基, 3-ヘキシニル基, 4-ヘキシニル基, 5-ヘキシニル基等が, 好ましくは, エチニル基
- 25 1-プロビニル基, 1-ブチニル基等が, 挙げられる。

「低級アルキレン基」としては, 炭素数2乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖であり, 具体的に例えば, エチレン基, プロピレン基, テトラメチレン基, 2-メチルトリメチレン基, 1-エチルエチレ

ン基、ペンタメチレン基、1, 2-ジエチルエチレン基等が挙げられる。

「低級アルケニレン基」としては、炭素数2乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖であり、具体的に例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、1-メチルビニレン基、2-メチルプロペニレン基等が挙げられる。

「シクロアルキル基」は、炭素数3乃至8個のものが挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等である。

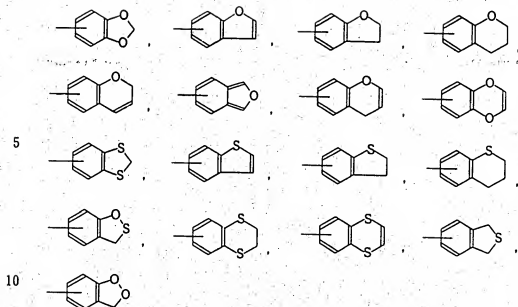
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が「一体となって窒素原子と共に環を形成しうる基」としては、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基等の5乃至7員含窒素飽和複素環基が挙げられる。

「炭素環式基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、フルオレニル基、インダニル基、ビフェニレニル基、アントラセニル基、フェナントレニル基等が挙げられる。

また、「ベンゼン環と縮合している酸素原子及び/又は硫黄原子を1乃至2個含有する複素環基」としては、代表的なものとして以下のものを挙げる事ができる。

20

25



これらの「炭素環式基」あるいは「複素環基」のベンゼン環に置換されていてもよい置換基としてはハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホンアミド基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、低級アシルアミド基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、カルバモイル基、スルホニル基、低級アルカノイル基、低級アシルメチルアミノ基、モノー若しくはジールキル置換アミノ基、モノー若しくはジールキル置換アミノカルボニル基、モノー若しくはジールキル置換アミノスルホニル基等である。

25 ここで「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ベ



ンチルオキシ（アミルオキシ）基，イソベンチルオキシ基，tert-ベンチルオキシ基，ネオベンチルオキシ基，2-メチルブトキシ基，1，2-ジメチルプロポキシ基，1-エチルプロポキシ基，ヘキシルオキシ基などが挙げられる。「低級アルケニルオキシ基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニルオキシ基である。

- 5      具体的には水酸基（OH基）の水素原子が前述の低級アルケニル基で置換された基を挙げることができる。

- また、「低級アルキルチオ基」としては，具体的にはチオール基（SH基）の水素原子が，前述の低級アルキル基で置換された基であり，例えば，メチルチオ基，エチルチオ基，プロピルチオ基，ブチルチオ基，イソブチルチオ基，ベンチルチオ基等であり，「低級アルキルスルフィニル（オキシ）基」としてはメチルスルフィニル（オキシ）基，エチルスルフィニル（オキシ）基，プロピルスルフィニル（オキシ）基，イソプロピルスルフィニル（オキシ）基，ブチルスルフィニル（オキシ）基，イソブチルスルフィニル（オキシ）基，sec-ブチルスルフィニル（オキシ）基，tert-ブチルスルフィニル（オキシ）基，ベンチルスルフィニル（オキシ）基，ヘキシルスルフィニル（オキシ）基等を，「低級アルキルスルホニル（オキシ）基」としては，メチルスルホニル（オキシ）基，エチルスルホニル（オキシ）基，プロピルスルホニル（オキシ）基，イソプロピルスルホニル（オキシ）基，ブチルスルホニル（オキシ）基，イソブチルスルホニル（オキシ）基，sec-ブチルスルホニル（オキシ）基，tert-ブチルスルホニル（オキシ）基，ベンチルスルホニル（オキシ）基，ヘキシルスルホニル（オキシ）基等を挙げることができる。

- 25      「低級アルキルスルホンアミド基」としては，メチルスルホンアミド基，エチルスルホンアミド基，プロピルスルホンアミド基，イソプロピルスルホンアミド基，ブチルスルホンアミド基，イソブチルスルホンアミド基，sec-ブチルスルホンアミド基，tert-

ーブチルスルホンアミド基、ペンチルスルホンアミド基等が、「低級アシルアミド基」としては、アセタミド基、プロピオニルアミド基、ブチリルアミド基、バレリルアミド基、イソバレリルアミド基等が、「低級アルカイル基」としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基等が、「低級アシルメチルアミノ基」としては、アセチルメチルアミノ基、プロピオニルメチルアミノ基、ブチリルメチルアミノ基、バレリルメチルアミノ基、イソバレリルメチルアミノ基等が挙げられる。

更に「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等が、また、「モノー若しくはジールキル置換アミノ基」、「モノー若しくはジールキル置換アミノカルボニル基」、又は「モノー若しくはジールキル置換アミノスルホニル基」におけるアルキル基としては、前述の低級アルキル基が挙げられる。「アリール基」としてはフェニル基、ナフチル基等を、「アラールキル基」としては、ベンジル基、フェネチル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等を挙げることができる。

これらの置換基は、「炭素環式基」あるいは、「複素環基」のベンゼン環の任意の位置に1乃至複数個、好ましくは1乃至3個置換することができる。

また、R<sup>o</sup>の意味するフェニル基に置換することができる置換基としては、上述の炭素環式基又は複素環基における置換基を挙げることができるが、好ましくはニトロ基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、トオリフルオロメチル基、シアノ基、低級アルコキシ基等を挙げることができる。

本発明化合物中、好ましい化合物としては、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が低級アルキル基又は両者が一体となり窒素原子と共に飽和単環式含窒素複素環

を形成する基であり、 $R^1$ 、 $R^4$ が水素原子、低級アルキル基、 $R^2$ と  
 $R^3$ が一体となり低級アルキレン基又は式  $\begin{array}{c} X^1 \\ || \\ -C-(CH_2)_n- \end{array}$  で示さ

- れる基であり、 $R^6$ がハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基で置換されていて  
 5 もよい炭素環式基又は、ベンゼン環と縮合している酸素原子を1乃至2個含有する複素環基、 $R^8$ がニトロ基又はアミノ基で置換されていて  
 10 いてもよいフェニル基である化合物又はその塩であり、より好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$ が一体となり窒素原子と共に環を形成する基であり、 $R^3$ 、 $R^4$ が同一又は異なりて水素原子、低級アルキル基又は一体となつて低級アルキレン基であり、 $R^6$ が、低級アルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基で置換されたフェニル基又は、3、4-メチレンジオキシフェニル基であり、 $R^8$ がフェニル基である化合物  
 15 又はその塩である。

本発明化合物(I)には不斉炭素原子に基づく光学異性体、ジアステレオマーが存在する。また、置換基の種類によって、幾何異性体、互変異性体等が存在する。場合により、各種の水和物、溶媒和物も存在する。本発明化合物には、これらの異性体の単離されたもの  
 20 のやその混合物等の全ての化合物が含まれる。尚、好ましい立体異性体の形は一般式(I)において、置換基 $R^8$ の場合炭素原子が(S)配位の化合物である。

本発明化合物(I)には、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在する。また置換基の種類によって、幾何異性体が存在する。  
 25 本発明化合物にはこれら異性体の単離されたものやその混合物が含まれる。

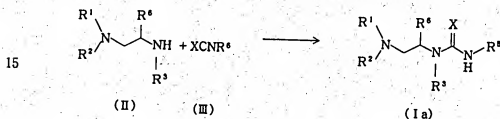
本発明化合物(I)は塩を形成する。このような塩としては、塩

酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、  
 ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル  
 酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピ  
 クリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等  
 の有機酸との酸付加塩が挙げられる。このうち好ましい塩としては、

- 5 塩酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸との塩である。また、置換  
 基の種類によっては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、マ  
 グネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、トリメチル  
 アミン等の有機塩基との塩が挙げられる。

本発明化合物 (I) はその基本骨格及び置換基の特徴を利用して  
 10 種々の合成法により製造できる。以下にその代表的な製法を示す。

#### 第1製法



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 及びXは前記の意味を示す。)

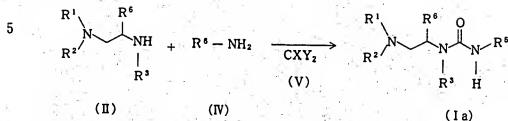
20 本発明化合物 (Ia) は、一般式 (II) で示されるアミンと一般式 (III)  
 で示される化合物とを反応させることによって製造することができ  
 る。

この反応は、化合物 (II) と反応対応量のイソシアナートもしくは  
 イソチオシアナートを不活性溶媒中で混合させることによって行な  
 われる。不活性溶媒としては例えばジメチルホルムアミド、ジメチ  
 25 ルアセトアミド、テトラクロロエタン、ジクロロメタン、ジクロロ  
 エタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキ  
 シエタン、酢酸エチル、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスホ  
 キシド等やこれらの混合溶媒などが挙げられるが、これらの有機溶

媒は適用される方法に応じて適宜選択される。

なお、この反応は室温乃至冷却下で容易に進行する。

## 第2製法



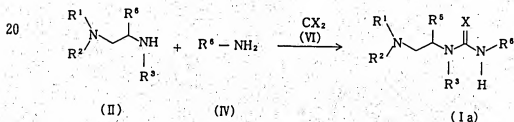
(式中、Yは前記ハロゲン原子を意味する。また、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、

$\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は前記の意味を示す。)

本発明化合物 (Ia) は、一般式 (II) で示されるアミンと一般式 (IV) で示されるアミン及び一般式 (V) で示されるカルボニルジハライドを反応させることにより製造することができる。

この反応は、化合物 (II) と反応対応量の化合物 (IV) および化合物 (V) を前記不活性溶媒中、室温乃至加温下で反応させることによって行なわれる。

## 第3製法



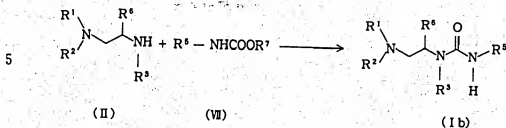
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 及びXは前記の意味を示す。)

本発明化合物 (Ia) は一般式 (II) で示されるアミンと一般式 (IV) で示されるアミン及び一般式 (VI) で示される二酸化炭素もしくは二硫化炭素とを反応させることにより製造することができる。

この反応は、化合物 (II) と反応対応量の化合物 (IV) 及び化合物

(VI) を前記不活性溶媒中、好ましくは、加熱下で行なわれる。

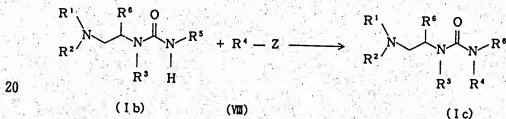
#### 第4製法



(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^6$ , 及び  $\text{R}^5$  は前記の意味を示す。 $\text{R}^7$  は前記低級アルキル基を意味する。)

本発明化合物 (Ib) は、一般式 (II) で示されるアミンと一般式 (VII) で示されるアミノ酸エステルとを反応させることによって製造することができる。この反応は、化合物 (II) と反応対応量の化合物 (VII) とをルイス酸存在下、前記不活性溶媒中で、好ましくは、加熱下で行なわれる。

#### 第5製法



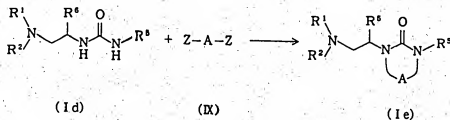
(式中、 $\text{Z}$  はハロゲン原子はスルホニル基を意味する。 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^6$ , 及び  $\text{R}^5$  は前記の意味を示す。)

この製造法は、一般式 (I) において、 $\text{R}^4$  が低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基およびシクロアルキル基である目的化合物の製造法である。

本製造法の反応は、式 (VIII) で示されるハライド又はスルホネートによる置換反応であり、反応対応量の原料化合物を適当な不活性溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、通常冷却下乃至室温下で場合により加熱下で反応させることにより行われる。

#### 第6製法

5



10

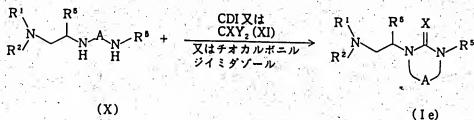
(式中、Aは炭素数2乃至6個のアルキレン基、炭素数2乃至6個のアルケニレン基を示す。また、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びZは前記の意味を示す。)

15

本製造法は、一般式 (I) においてR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>が一体となって形成されるアルキレン基又はアルケニレン基である目的化合物の製造法である。この反応は一般式 (Id) で示される化合物と反応対応量のω、ω'-ジハロゲン (又はジスルホニル) アルキル (又はアルケン) を反応させることにより行われる。反応条件は第5製法と同様である。

20

#### 第7製法



25

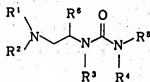
(式中、X、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びAは前記の意味を示す。)

本発明化合物 (Ie) は、一般式 (X) で示されるアミンと一般

式 (XI) で示されるホスゲン (チオホスゲン) 又はカルボニルジイミダゾール (CDI) 又はチオカルボニルジイミダゾールとを反応させることによって製造することができる。

この反応は、化合物 (X) と反応対応量の化合物とを前記不活性溶媒中、水冷もしくは室温乃至加熱下で行なわれる。

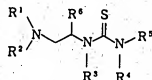
#### 5 第8製法



10

(Ic)

(P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>又はLawesson's 試薬)



15

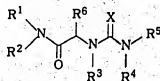
(If)

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びArは前記の意味を示す。)

チオ尿素誘導体である目的化合物を製造する別法として、尿素誘導体をチオ尿素誘導体に変換する方法がある。

20 この変換反応は尿素誘導体 (Ic) を五硫化リン又は Lawesson's 試薬と共に加熱することにより容易に行うことができる。

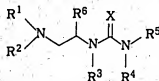
#### 第9製法



25

(Ig)

還元

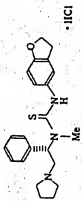
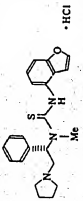
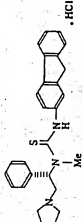


(I)

本製法は、一般式 (Ig) で示される化合物を還元して、一般式 (I)



表 8

実施例 No.	精 造 式	理 化 学 的 性 状																		
28		mp: 203 - 206 °C (分解) (MeOH - Et <sub>2</sub> O), MS (FAB): 382 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1496, 1340, 1228 Anal. (C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl) % <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>S</td><td>Cl</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>63.22</td><td>6.75</td><td>10.05</td><td>7.67</td><td>8.48</td></tr><tr><td>実験値 (%)</td><td>63.15</td><td>6.91</td><td>10.02</td><td>7.52</td><td>8.34</td></tr></table>		C	H	N	S	Cl	理論値 (%)	63.22	6.75	10.05	7.67	8.48	実験値 (%)	63.15	6.91	10.02	7.52	8.34
	C	H	N	S	Cl															
理論値 (%)	63.22	6.75	10.05	7.67	8.48															
実験値 (%)	63.15	6.91	10.02	7.52	8.34															
29		mp: 224 - 225 °C (MeOH - Et <sub>2</sub> O), MS (FAB): 380 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1506, 1332 Anal. (C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl) % <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>S</td><td>Cl</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>63.52</td><td>6.30</td><td>10.10</td><td>7.71</td><td>8.52</td></tr><tr><td>実験値 (%)</td><td>63.41</td><td>6.26</td><td>10.13</td><td>7.77</td><td>8.58</td></tr></table>		C	H	N	S	Cl	理論値 (%)	63.52	6.30	10.10	7.71	8.52	実験値 (%)	63.41	6.26	10.13	7.77	8.58
	C	H	N	S	Cl															
理論値 (%)	63.52	6.30	10.10	7.71	8.52															
実験値 (%)	63.41	6.26	10.13	7.77	8.58															
30		mp: 206 - 208 °C (分解) (EtOH - H <sub>2</sub> O), MS (FAB): 428 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1468, 1308 Anal. (C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> Cl) % <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>S</td><td>Cl</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>69.88</td><td>6.52</td><td>9.05</td><td>6.91</td><td>7.64</td></tr><tr><td>実験値 (%)</td><td>69.97</td><td>6.56</td><td>8.95</td><td>6.89</td><td>7.64</td></tr></table>		C	H	N	S	Cl	理論値 (%)	69.88	6.52	9.05	6.91	7.64	実験値 (%)	69.97	6.56	8.95	6.89	7.64
	C	H	N	S	Cl															
理論値 (%)	69.88	6.52	9.05	6.91	7.64															
実験値 (%)	69.97	6.56	8.95	6.89	7.64															